

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2026.61.39.011>

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛАКТОЗЫ НА ЕЕ СОРБЦИОННУЮ ЕМКОСТЬ

К.М. Саканян, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0002-2028-2776

sakanyan@karen.ru

А.А. Сысуев, ассистент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва

А.В. Панов, канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0002-103-13

alpa602@mail.ru

А.Е. Балдаев, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва

П.Н. Потеряев, магистр 1 курса института фармации и биотехнологии ФАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса умулбы» (РДН), г. Москва

И.В. Богунова, старший преподаватель кафедры Биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва

С.А. Кедик, доктор техн. наук, профессор, зав. кафедрой биотехнологии и промышленной фармации ФБО ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0003-210-3

kedik@mirea.ru

Использование фармацевтических субстанций в качестве активных или вспомогательных компонентов лекарственного препарата предполагает прежде всего изучение их физико-химических свойств, способных в последующем оказать влияние на биодоступность лекарственных препаратов. Следует отметить, что если для активных фармацевтических субстанций отдельные физико-химические свойства влияют на степень оказываемого ими фармакологического эффекта, то в случае вспомогательных веществ эти свойства могут оказывать существенное влияние на их функциональные характеристики. Лактоза, используемая в составе лекарственных средств в качестве вспомогательного вещества, имеет в различных лекарственных формах соответствующий специфике лекарственного средства функционал. Так, для лактозы, применяемой в гомеопатической практике при приготовлении сахарной крупки, насыщаемой затем гомеопатическими матричными настойками, очень важной функциональной характеристикой является ее сорбционная способность, оцениваемая по сорбционной емкости лактозы. Использование разработанной ранее методики оценки сорбционной емкости лактозы позволило

установить зависимость между сорбционной емкостью лактозы и размером ее частиц.

Ключевые слова: лактоза, вспомогательное вещество, размер частиц, сорбционная емкость

Благодаря своей высокой биодоступности углеводы обрели немалую популярность в области инкапсуляции и доставки активных ингредиентов лекарственных средств в фармацевтической промышленности, среди них наиболее популярным углеводом является лактоза. Отдельно выделяют гранулированную лактозу, которая позволяет иметь более высокую эффективность и степень наполнения активным ингредиентом, что связывают с явлением физико-химической адсорбции [1].

Производство вспомогательных веществ с более высокой концентрацией поверхностных неровностей и большей удельной поверхностью для использования в методах прямого прессования таблеток может значительно снизить проблемы сегрегации носителя и лекарственного вещества при работе со смесями, потому что, как известно, частицы с меньшей шероховатостью их поверхности расслаиваются в большей

степени [2]. Первоочередным фактором здесь является именно шероховатость поверхности, поскольку при сравнении частиц лактозы со сходными параметрами размера частиц, удельной площади поверхности и содержания влаги способность связывать и удерживать лекарственное средство будет большей для частиц с более шероховатой поверхностью. Как описывается в литературных источниках, в эксперименте [2] оказывали вибрационные воздействия на лактозу, связанную с субстанцией, и оценивали силу связывания по проценту потерянного вещества с течением времени воздействия (**рис. 1**). Однако шероховатость не является фактором с наивысшей значимостью: следует учитывать и природу соединения, которая будет влиять на силу адгезии.

Исходя из теории физической адсорбции твердой поверхности, адсорбционная способность твердого материала обычно пропорциональна удельной площади поверхности [2]. Таким образом, при увеличении удельной площади поверхности сорбционная способность материала возрастает, что является следствием увеличения поверхности контакта, где молекулы сорбата с большей вероятностью будут адсорбироваться на участках адсорбции [3]. Преимуществом увеличения свободной поверхности будет также повышение растворимости лактозы, что в первую очередь наиболее применимо к пористым частицам, от морфологии пор и доли аморфности которых принципиально зависит скорость растворения [4].

Удельная площадь поверхности пористого материала включает в себя не только внешнюю поверхность, но и внутреннюю, образованную порами. Размер пор, как и их объем, вносит вклад в суммарную сорбционную емкость, что подтверждается экспериментальными данными и демонстрирует, как площадь поверхности, определенная методом Брунауэра – Эммета – Теллера (БЭТ), может быть больше для одного материала, но сорбционная емкость больше для другого – с лучшей пористостью; поскольку при исследовании методом БЭТ в полученном результате учитываются только поры крупнее 2 нм [5]. Помимо прочего, описывается, что меньший размер имеет большую адсорбционную энергию, что означает лучшую сорбцию в узких порах, но при этом достаточно больших для проникновения молекулы [6]. Микропоры также вносят большой вклад в удельную площадь, чем мезопоры. Таким образом, можно проследить корреляцию между размером частицы, ее пористостью и сорбционной емкостью, что дает больше информации о сорбенте и его свойствах.

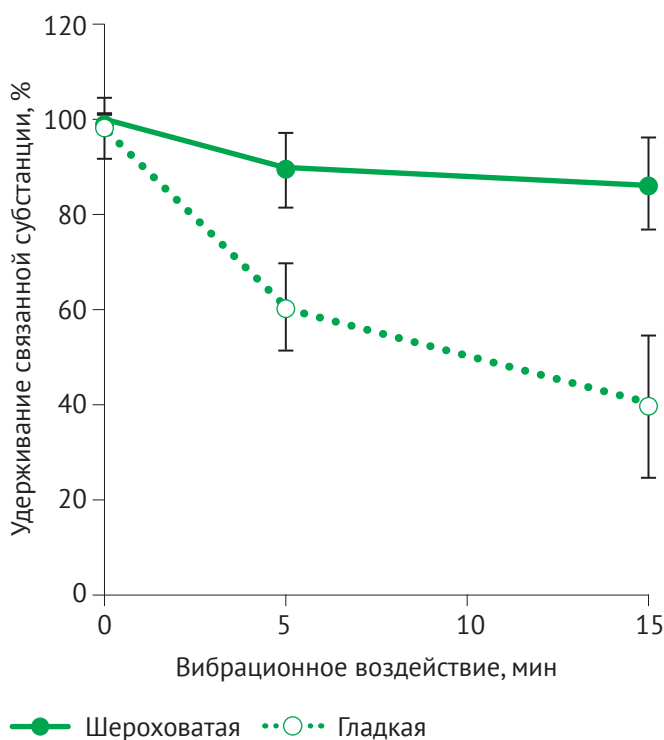


РИС. 1. Сравнение силы адгезии к лекарственному веществу частиц лактозы с шероховатой поверхностью и гладкой

Понимание сорбционной емкости лактозы может открыть возможности к поиску подходящего варианта вспомогательного компонента, охватывая не только внешнюю поверхность, но и внутреннюю, образованную порами, которые составляют неотъемлемую часть частиц лактозы и принимают важнейшее участие в физико-химической адсорбции субстанции действующего вещества.

Цель исследования – установление взаимосвязи между размером частиц лактозы и ее сорбционной емкостью.

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ЛАКТОЗЫ НА ЕЕ СОРБЦИОННУЮ ЕМКОСТЬ

Измерение размера частиц. Измерение размера частиц проводилось на лазерном дифракционном анализаторе Beckman Coulter LS 13 320 в центре коллективного пользования РТУ МИРЭА.

В ячейку микромодуля добавляли 18 миллилитров дихлорметана. Ячейку закрепляли на стойку многофункционального лазерного модуля и устанавливали скорость вращения прорезиненной магнитной мешалки на 50%. Выбирали оптическую модель «показатель преломления растворителя» для калибровки базовой линии

и проводили фоновое измерение. Последовательно добавляли исследуемый образец в ячейку микромодуля до достижения показателя затемнения среды 8–12%. Каждый образец измеряли пять раз с промежутком в 15 минут между измерениями для оценки изменения размера частиц в растворе с течением времени.

Методом лазерной дифракции определили дифференциальное распределение частиц по размеру, а результат ситового анализа (в меш) был получен из сертификатов анализа каждого образца, предоставленных производителем. Такие данные хоть и не отражали реальный размер частиц, но вносили ясность в относительное количественное содержание определенной фракции частиц.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ ЛАКТОЗЫ

При определении сорбционной емкости фармацевтической субстанции лактозы использовали разработанную ранее методику. Методика основана на измерении оптической плотности раствора метиленового синего до взаимодействия с порошком лактозы и после.

Определение сорбционной емкости проводят с использованием калибровочного графика (рис. 2).

Однако для упрощения расчетов возможно использование уравнения прямой, по которой

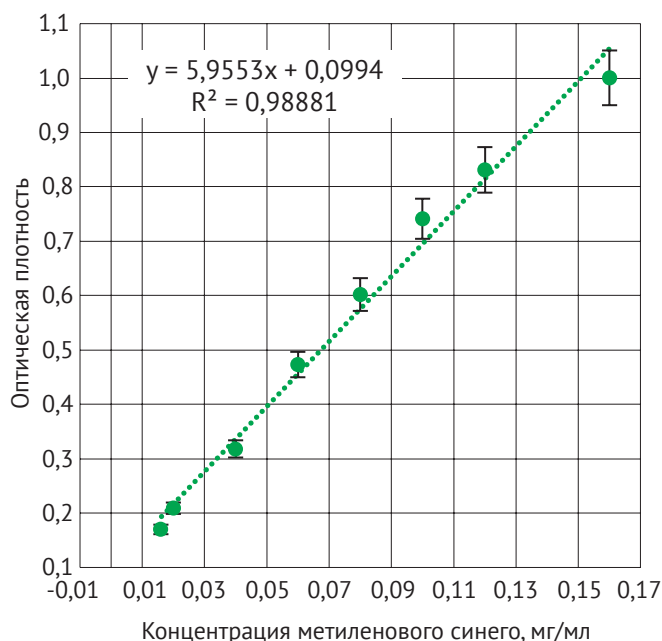


РИС. 2. Калибровочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации метиленового синего

определяют концентрацию метиленового синего в растворе:

$$y = b \times x + a, \quad (1.1)$$

где x — количество или концентрация определяемого вещества; y — величина отклика; b — угловой коэффициент линейной зависимости; a — свободный член.

Таким образом, в уравнение, где неизвестным является x , подставляют известные значения b и a , полученные из графика калибровочной прямой:

$$x = \frac{\text{ОП} - 0,0994}{5,9553}, \quad (1.2)$$

где ОП — оптическая плотность.

Используя данные о концентрации красителя в растворе, вычисляют массу метиленового синего и рассчитывают сорбционную емкость (СЕ) в мг/г по формуле:

$$\text{СЕ} = \frac{(m_{\text{исх.красителя}} - m_{\text{ост.красителя}}) \times 10}{m_{\text{сорбента}}}, \quad (1.3)$$

где $m_{\text{исх.красителя}}$ — масса красителя в растворе до проведения анализа; $m_{\text{ост.красителя}}$ — масса красителя в растворе после проведения анализа; $m_{\text{сорбента}}$ — масса сорбента в растворе.

В качестве объектов исследования использовали лактозу кристаллическую с разным размером частиц. Кроме того, поскольку в технологии твердых лекарственных форм часто используется гранулированная лактоза, она также явилась объектом исследования.

Разные партии одного и того же образца могут иметь разное дифференциальное распределение частиц по размеру, в связи с чем количественное содержание частиц каждого размера будет отличаться, что приведет к различным результатам сорбционной емкости при одинаковом размере частиц в основной фракции.

Результаты проведенных измерений размера частиц фармацевтической субстанции лактозы и ее сорбционной емкости представлены в **табл. 1**.

По данным, приведенным в **табл. 1**, строят график зависимости размера частиц в основной фракции мультимодального распределения от сорбционной емкости (**рис. 3**), демонстрирующий влияние размера частиц на их способность связывать сорбент, и с помощью микроскопии

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧАСТИЦ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЛАКТОЗЫ

№	Производитель субстанции	Меш*	Размер частиц, мкм				Сорбционная емкость, мг/г
			d10**	d50**	d90**	Основная фракция, мкм	
1	Jiangsu Dawning Pharmaceutical Co. Ltd, Китай	200	10,8	34,47	71,06	30,64	1,09524
2	Zhenjiang Kangfu Biological Engineering, Китай	200	9,93	40,43	119,2	72,9	0,826571
3	Материя Медика	200	7,9	20,8	39,5	26,14	0,977697
4	Jiangsu Dawning Pharmaceutical Co. Ltd, Китай	200	7,7	24,8	56,5	34,6	1,09524
5	Материя Медика	80	18,17	98,97	208,2	185,4	0,48234
6	Jiangsu Dawning Pharmaceutical Co. Ltd, Китай	200	13,54	67,24	174,3	153,8	0,918926
7	Dayang Chem Hangzhou, Китай	120	35,12	114,5	226	140,1	0,415173
8	Zhenjiang Kangfu Biological Engineering, Китай	80	32,45	189,3	350,8	245,2	0,300989
9	Sinoway Industrial Co. Ltd, Китай	80	117,4	185,1	264,4	185,4	0,280839
10	Jiangsu Dawning Pharmaceutical Co. Ltd, Китай	200	7,25	23,87	60,26	22,07	1,224536
11	Jiangsu Dawning Pharmaceutical Co. Ltd, Китай	150	10,8	29,75	62,72	34,58	0,967622
12	Lactose India Limited, Индия	40	108,9	299,5	494,8	390,9	0,171692

* Меш – количество отверстий сетки на 1 линейный дюйм (25,4 мм);

** d10, d50, d90 – процентильные значения, которые используются для описания распределения частиц по размерам

устанавливают, что такая выраженная зависимость сорбционной активности от размера связана напрямую с развитостью поверхности частиц, а также, как описывается в источниках, со свободной энергией поверхности [7].

Заметным результатом исследований является связь размера частиц в основной фракции мультимодального распределения частиц порошка по объему на результаты сорбционной активности в отношении полярного сорбата. Так, частицы кристаллической лактозы большего размера связывали меньшее количество красителя с поверхностью, в то время как частицы меньшего размера имели лучшую способность связывать краситель. Но при одинаковом значении в основной фракции важно принять к сведению различия в количестве частиц данного размера в общей массе (рис. 4).

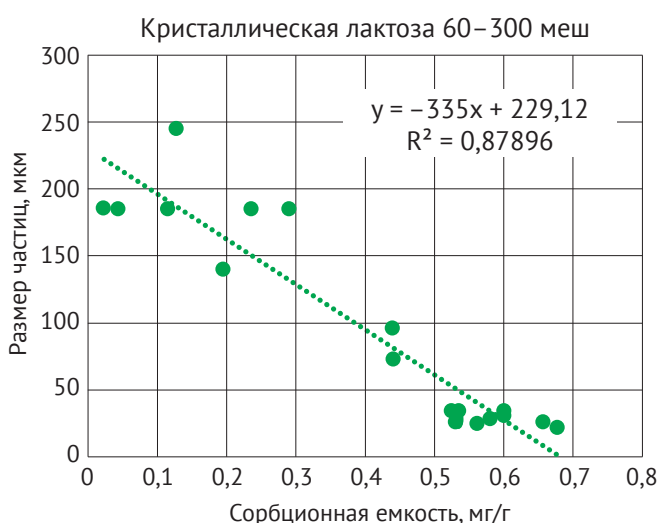


РИС. 3. Зависимость сорбционной емкости от размера кристаллической лактозы

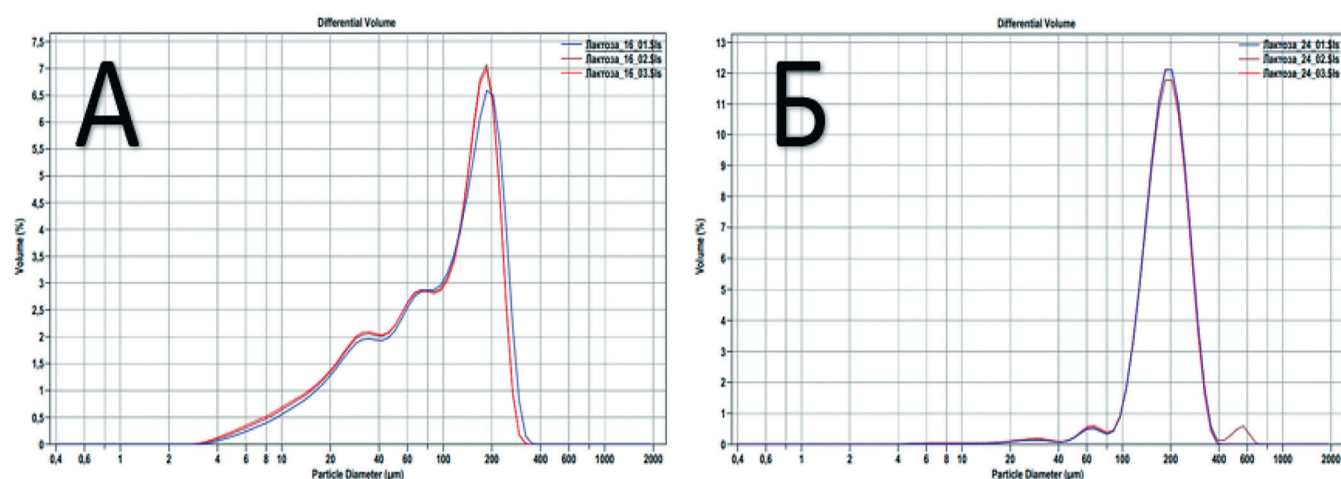


РИС. 4. График распределения частиц по объему: А – образец 5, Б – образец 9

По данным построенных графиков видно, что у обоих образцов основной пик распределения находится в области 180–200 микрон, но при этом у образца 5 пик является широким, в виде плеча, и простирается градиентом вплоть до 3 микрон, в то время как у образца 9 основная фракция – в виде заостренного пика с небольшим количеством частиц других размеров, отличных от 180–200 мкм. Влияние такого распределения подтверждается данными о сорбционной емкости, где четко продемонстрировано повышение

ее значения при увеличении содержания крупных частиц: 0,482 и 0,280 мг/г соответственно.

Еще более наглядна будет ситуация при сравнении образцов 5 и 6 размером 80 и 200 меш соответственно, где у образца 6 происходит заметное смещение размера частиц основной фракции в область 20–40 микрон, следствием чего является повышение сорбционной емкости до 0,918 мг/г (**рис. 5**).

Такие результаты связываются с различной суммарной площадью поверхности на грамм вещества. Чтобы оценить различие в морфологии,

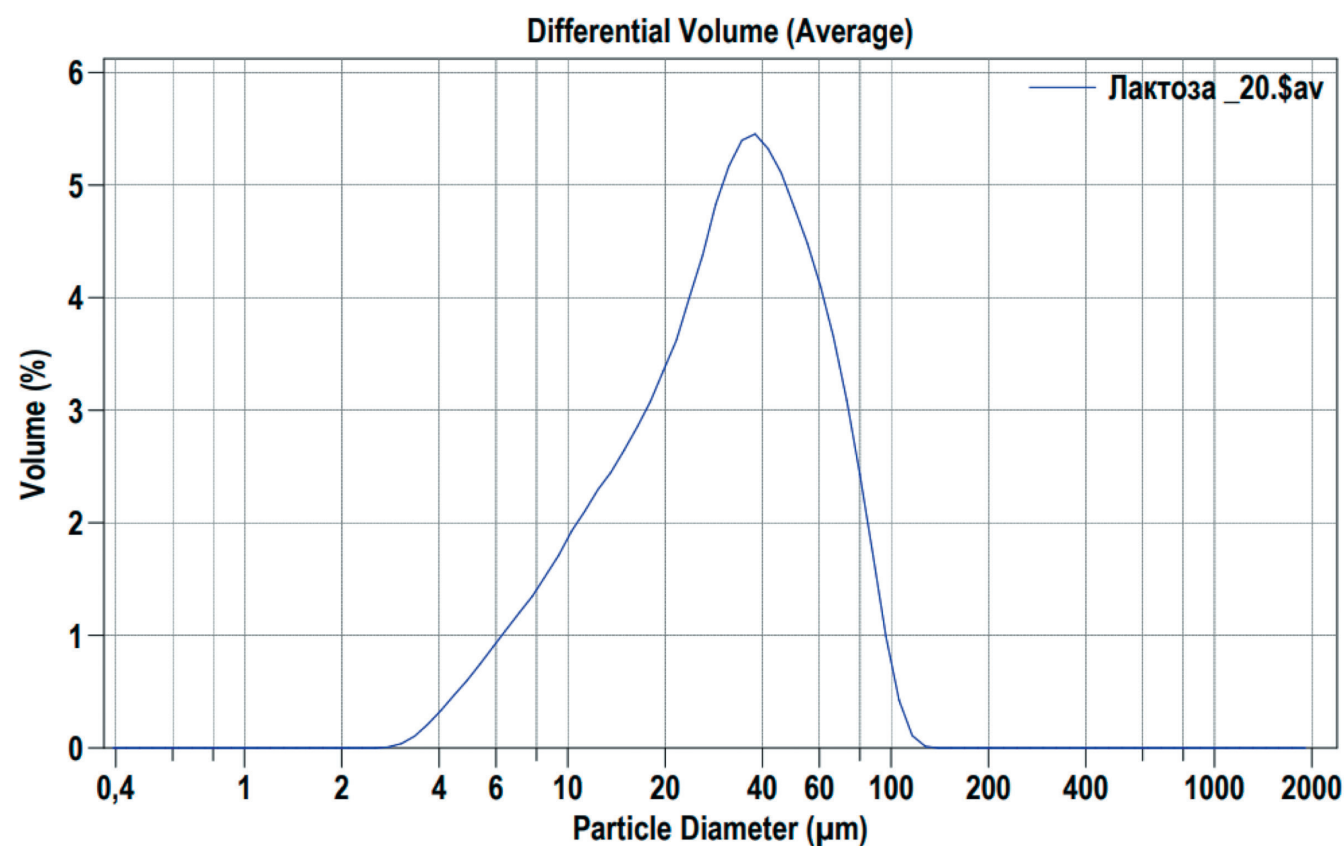


РИС. 5. График распределения частиц по размеру для образца 6

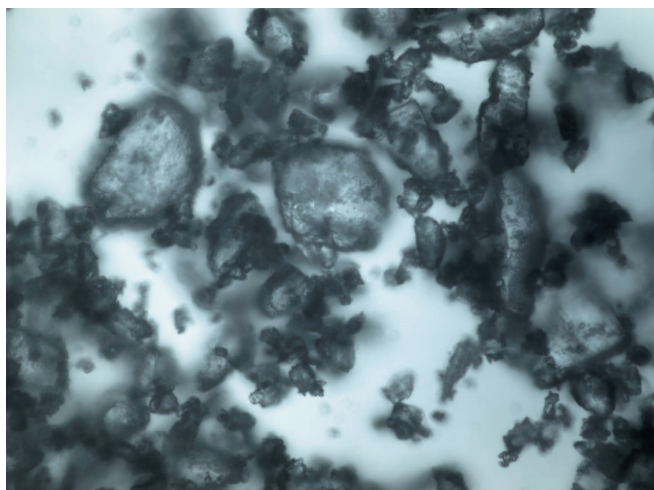


РИС. 6. Микрофотография лактозы 200 меш

использовали световую микроскопию и получили микрофотографии для образцов 2 и 12 (рис. 6, 7). Частицы лактозы размером 200 меш склонны к адгезии, которая, помимо межмолекулярных взаимодействий, связана с шероховатостью поверхности [8]. На микрофотографиях можно видеть, что лактоза 80 меш представляет собой клиновидные частицы в форме призмы или иглы [9] с редкими включениями частиц меньших размеров

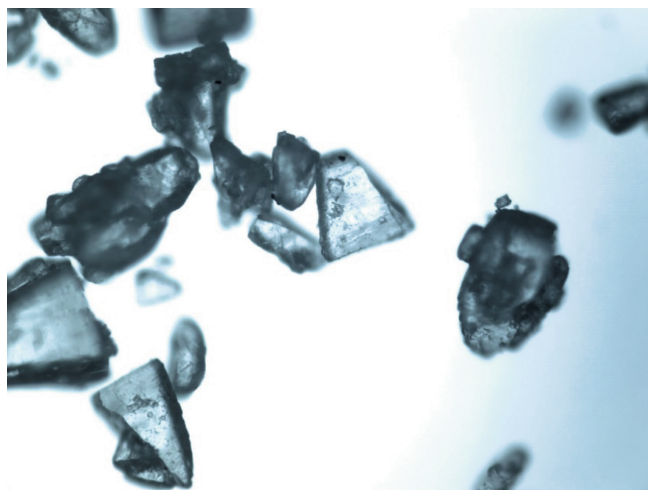


РИС. 7. Микрофотография лактозы 80 меш

(рис. 4). При этом поверхность этих частиц не обладает высокой шероховатостью в сравнении с лактозой размером 200 меш, что, как предполагается, становится причиной в различиях между их емкостью адсорбции.

Результаты исследований, представленные в табл. 2 и 3, демонстрируют, что сорбционная емкость зависит от размера частиц. Однако зависимость будет различной для кристаллической и гра-

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧАСТИЦ ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛАКТОЗЫ

№	Производитель субстанции	Размер частиц, мкм				Сорбционная емкость, мг/г
		d10	d50	d90	Основная фракция, мкм	
1	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия	15,63	132,1	263,8	223,4	0,860155
2	MEGGLE GmbH & Co. KG, Германия	67,5	190	394	223	0,719104
3	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия (Фармстандарт)	12,81	140,7	263	223,4	0,702312
4	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия	64,5	166,2	233,1	203,5	0,724142
5	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия, гранулированная вручную	32,8	141	354	179	0,314422
6	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия, гранулированная на миксере-грануляторе	20	82,7	177,1	116,3	0,433644
7	DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Германия, гранулированная на миксере-грануляторе	31,09	90,19	162,7	105,9	0,247255

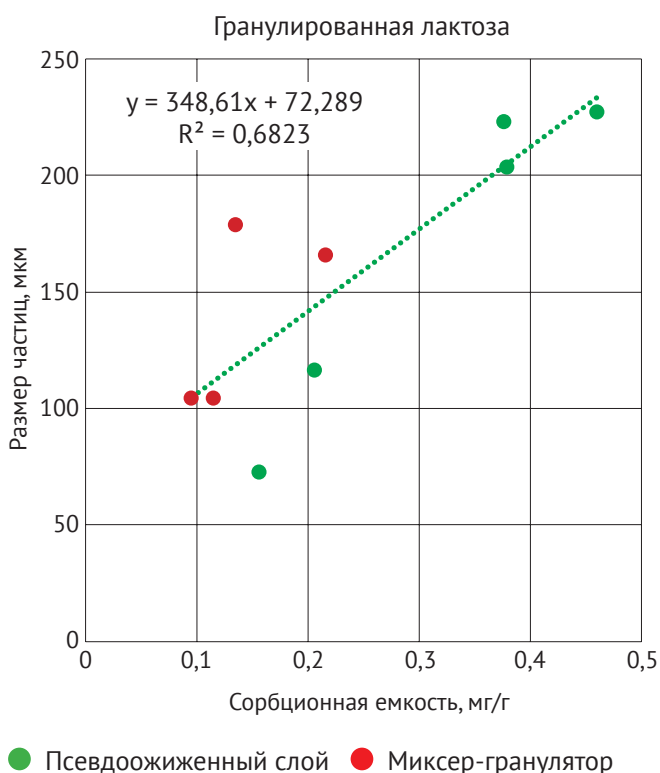


РИС. 8. Зависимость сорбционной емкости от размера гранулированной лактозы

нулированной лактозы: кристаллическая лактоза при увеличении размера частиц в основной фракции теряет в адсорбционной активности, а гранулированная с ростом размера, наоборот, проявляет более высокий показатель емкости сорбента (**рис. 8**). Такие различия обуславливаются пористостью частиц, и при большем размере гранул наблюдается более развитая пористость, откуда происходит большая площадь поверхности сорбции.

Проведенное исследование, помимо прочего, может опосредованно указывать на распадаемость гранулированной лактозы, так как в ходе эксперимента установлено, что гранулы, которые легко распадаются, имеют сорбционную емкость, сопоставимую с таковой для частиц размером 80 меш (**рис. 8**). Выполненное исследование продемонстрировало, что гранулы, полученные с использованием миксера-гранулятора, обладают меньшей прочностью в сравнении с гранулами, полученными в псевдооживленном слое, что отражается в зависимости их сорбционной емкости от размера частиц.

В дальнейшем с использованием разработанной методики оценки сорбционной емкости можно установить корреляцию между размерами частиц и их функциональными свойствами, так как размер частиц связан с уплотняемостью, таблетуемостью, прессуемостью и текучестью, где

меньшее его значение приводит к более высокой прочности на разрыв и низкой текучести, которые являются критическими параметрами во время производства [10].

ВЫВОДЫ

Выявлено, что при уменьшении общего размера частиц кристаллической лактозы ее сорбционная емкость увеличивается, а отличия в сорбционной активности при одинаковом размере частиц свидетельствуют о различном дифференциальном распределении частиц по размеру, и, таким образом, по этим отличиям можно понять, у какого образца пик распределения более узкий.

Способность к сорбции красителя у гранулированной лактозы имела обратную зависимость, и при увеличении общего размера частиц можно было наблюдать увеличение сорбционной активности, что связывается с наличием пор, в которых удерживается краситель. Также обнаружена зависимость от метода получения гранулированной лактозы: показано, что лактоза, полученная с использованием миксера-гранулятора, обладала слабой сорбционной емкостью независимо от размера частиц, а полученная в псевдооживленном слое обладала описываемой зависимостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tan S., Ebrahimi A., Langrish T. // *Powder Technol.*, 325, 309–315 (2018).
2. Swaminathan V., Kildsig D.O. // *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(4), 365–373 (2000).
3. Okeola O.F., Odebunmi E.O., Ameen O.M. // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 26(2), 171–180 (2012).
4. Janssen P.H.M., Berardi A., Kok J.H., Thornton A.W., Dickhoff B.H. J. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 180, 251–259 (2022).
5. Zhang R., Zeng L., Wang X. et al. // *Build. Environ.*, 216, 109011 (2022).
6. Everett D.H., Powl J.C. // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 72, 619–636 (1976).
7. Thielmann F., Burnett D.J., Heng J.Y. Y. // *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 33(11), 1240–1253 (2007).
8. Morton D.A.V., Staniforth J., Price R. // *J. Pharm. Sci.* 94(7), 1500–1511 (2005).
9. Evdokimov I.A., Gridin A.S., Volodin D.N. et al. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.*, 852, 012031 (2021).
10. Shi C., Zhao H., Fang Y. et al. // *Drug Discov. Today*, 28(9), 103696 (2023).

THE EFFECT OF THE PARTICLE SIZE OF DIFFERENT TYPES OF LACTOSE ON ITS SORPTION CAPACITY

K.M. Sakanian, A.A. Sysuev, A.V. Panov, A.E. Baldayev, P.N. Poteryaev, S.A. Kedik

MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

The use of pharmaceutical substances as both active and auxiliary components of a medicinal product involves, first and foremost, the study of their physical and chemical properties, which can subsequently affect the bioavailability of the drug. It should be noted that while certain physical and chemical properties of active pharmaceutical substances influence their pharmacological effects, these properties can have a significant impact on the functional characteristics of auxiliary substances. Lactose, which is used as an excipient in medicines, has a specific functionality in different dosage forms. For example, lactose, which is used in homeopathic practice to prepare sugar granules that are then infused with homeopathic matrix tinctures, has a very important functional characteristic: its sorption capacity, which is evaluated based on the sorption capacity of lactose. The use of the previously developed method for evaluating the sorption capacity of lactose has allowed us to establish a relationship between the sorption capacity of lactose and the size of its particles.

Keywords: lactose, auxiliary substance, particle size, sorption capacity